ChinaXiv合作期刊

短期高强度间歇训练减少隐性肥胖女大学生晚期糖基化终产物堆积和心血管疾病风险的随机对照试验研究

蔡明，王丽岩，杨若愚，等. 短期高强度间歇训练减少隐性肥胖女大学生晚期糖基化终产物堆积和心血管疾病风险的随机对照试验研究［J］. 中国全科医学，2022. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0803

蔡明[1]，王丽岩[1]，杨若愚[1]，梁雷超[1]，杨媛媛[1]，贾世豪[1]，陈睿怡[1]，任瑜[1]，刘千乐[1]，胡静芸[2*]

基金项目：教育部人文社会科学研究青年基金项目"'健康中国 2030'战略下老年轻度认知障碍风险因素筛查模式构建及康复干预实证研究"（项目编号：20YJCZH001）；上海市青年科技英才扬帆计划项目"乳酸在高强度间歇训练调控糖尿病脑病小鼠海马能量代谢中作用及机制探究"（项目编号：22YF1441600）
1.201318 上海市，上海健康医学院康复学院
2.201299 上海市，上海市浦东新区人民医院中心实验室
*通信作者：胡静芸，助理研究员；E-mail: jingyunhu121@126.com
临床试验注册号：ChiCTR2100050711

【摘要】**背景**隐性肥胖 (normal weight obesity, NWO)人群在中老年阶段易发生心血管疾病，高强度间歇训练 (high intensity interval training, HIIT)被证明可提高心血管健康，但目前 HIIT 对 NWO 心血管风险改善效果的研究较少。**目的** 探究 4 周 HIIT 对 NWO 女大学生机体内晚期糖基化终产物 (advanced glycation end-products, AGEs)、血糖的影响，明确 HIIT 降低心血管发生风险的效果。**方法** 137 名女大学生通过 InBody-770 检测筛选出 40 名 NWO，随机分为对照组(n=13)和 HIIT (n=17)干预组。HIIT 干预组在进行 1 周适应性训练后，完成为期 4 周、5 天/周的 HIIT 训练。两组受试者在干预前、干预后通过 InBody-770 检测体重、BMI、体脂百分比 (BF%)、内脏脂肪等级 (VFL)、内脏脂肪面积 (VFA)、腰围，使用 AGE Reader mu 无创检测 AGEs，取指尖血使用血糖检验分析仪测空腹血糖以及通过血脂分析系统计算血脂四项比值，应用 China-PAR 模型评估受试者心血管终生风险。**结果**与对照组相比，⑴ HIIT 干预组在 4 周后 BMI、BF%、VFA、VFL、腰围显著下降 ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$)；⑵ AGEs、血糖显著下降 ($p<0.01$, $p<0.01$)；⑶ TC/HDL、LDL/HDL、TG/HDL、心血管风险显著下降 ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$)。**结论** 4 周 HIIT 可显著减少 NWO 女大学生的体脂，改善 AGEs 和血糖水平，降低心血管疾病发生的风险。
【关键词】高强度间歇训练；隐性肥胖女大学生；晚期糖基化终产物；心血管疾病
【中图分类号】R493

chinaXiv:202211.00281v1

Short-term High-intensity Interval Training Reduces the Accumulation of Advanced Glycation End Products and the Risk of Cardiovascular Disease in Normal Weight Obese Female University Students in a Randomized Controlled Trial

CAIMing[1], WANG Liyan[1], YANG Ruoyu[1], LIANG Leichao[1], YANG Yuanyuan[1], JIA Shihao[1], CHEN Ruiyi[1], REN Yu[1], LIU Qianle[1], HU Jingyun[2]*
1. College of Rehabilitation Science, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China.
2. Central Lab, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China.
**Corresponding author：HUJingyun，research assistant；E-mail: jingyunhu121@126.com*

【Abstract】Background People with normal weight obesity (NWO) are prone to cardiovascular diseases in the middle and old age. High intensity interval training (HIIT) has been demonstrated to improve cardiovascular health. However, whether HIIT can decrease the risk of cardiovascular diseases in NWO is not clear. **Objectives**To explore the effects of four weeks HIIT on the advanced glycation end-products (AGEs) and fasting blood glucose in the NWO female university students, and to clarify the role of HIIT in reducing the risk of cardiovascular diseases. **Methods** Forty NWO subjects were screened out from 137 female college students by Inbody-770 test and randomly divided into the control group (n=13) and HIIT (n=17) intervention group. After one week of adaptive training, the HIIT intervention group completed 4-week, 5 days/week of training. Then the weight, BMI, BF%, VFA, VFL and waist were recorded by Inbody-770. AGEs were detected by AGE Reader MU, fingertip blood was collected to measure fasting blood glucose by blood glucose analyzer, the values of TC/HDL LDL/HDL TG/HDL were calculated by blood lipid analysis system Reader MU and the cardiovascular risk assessment based on the China-PAR model before and after the intervention. **Results**After four-week training, comparing with the control group, ⑴ the BMI, BF%, VFA, VFL, and waist decreased significantly ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$) in the HIIT intervention group. ⑵ The AGEs and blood glucose decreased significantly ($p<0.01$, $p<0.01$) in the HIIT intervention group. ⑶ The values of TC/HDL, LDL/HDL, TG/HDL, and the cardiovascular risk decreased

significantly (p<0.01, p<0.01, p<0.01, p<0.01) in the HIIT intervention group. **Conclusion** Four-weeks HIIT can effectively reduce the body fat, the levels of AGEs and blood glucose as well as the risk of cardiovascular disease in the NWO female university students.

【Key words】 high intensity interval training; normal weight obese female university students; advanced glycation end-products; cardiovascular disease

chinaXiv:202211.00281v1

前言

Karelis 等人在 2004 年提出隐性肥胖(normal weight obesity, NWO)的概念以描述正常体重和高脂肪含量伴随代谢异常之间的关系[1]，即尽管体重和身体质量指数 (body mass index, BMI)均正常，但体脂百分比(body fat percentage, BF) 高于 30%的个体[2]。体内脂肪和脂肪量(fat mass, FM)分布的差异可能是心血管疾病的危险因素。临床研究表明，NWO 的特征是内脏脂肪过多。因此，这类人群易发生胰岛素抵抗、血脂异常、高血压[3]，增加糖尿病和心血管疾病的患病风险[4]。既往研究表明，NWO 在中国大学生尤其是女大学生中的发生率较高，提示女性在中老年发生心血管疾病很可能与 NWO 关系密切[5]。因此，NWO 女性在青年阶段进行有效干预，不仅能在现阶段提高体质，还将有利于降低其发生心血管疾病的可能性。

晚期糖基化终产物(advanced glycation end-products, AGEs)是指还原糖和蛋白质、脂类和核酸等游离氨基团之间发生非酶性糖基化反应后形成的一类稳定的终末产物的总称[6]。在病理条件下产生的过量 AGEs 在没有被降解和被解毒机制抵消的情况下，会与晚期糖基化终产物受体(receptor of AGE, RAGE)激活机体内的炎症[7]与氧化应激反应[8]。研究表明，AGEs 会促进慢性炎症和胰岛素抵抗，是肥胖和其他代谢综合征病理发展的基础[9]。此外，近年研究表明，血液内 AGEs 的积累与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的进展也关系密切[10]，可能是肥胖导致 CVD 的重要因素，也是识别肥胖向多发性硬化症转变的生物标志物[11]。尽管已有研究发现肥胖患者血清内 AGEs 水平显著升高[12]，但 NWO 体内的 AGEs 水平是否有变化，目前并不清楚。考虑到与其他代谢性肥胖而言，NWO 相关的内脏脂肪过多是增加心血管风险的重要因素[13]，了解 AGEs 水平变化将有利于预测 NWO 发生心血管疾病的风险。

高强度间歇训练(high intensity interval training, HIIT)作为一种高效省时的运动训练方式，在近年来被证明可应用到多种类型的人群 (例如健身人群、肥胖患者、糖尿病患者、中风后康复人群、老年人等)并可产生较好的生理效应，促进身心健康。这是由 HIIT 的运动模式所决定的，它包括几组短时间的高强度训练(运动强度为≥80%的 HRmax，通常达到无氧阈值)，其间穿插低强度的恢复训练或休息(运动强度为 65-80%的 HRmax)，这可使机体加快新陈代谢，在运动后发生过量氧耗(excess post-exercise oxygen consumption, EPOC)以提高氧耗速度，促进脂肪的消耗，在较短的时间内提高体质[14]。此外，HIIT 形式多样，不拘于运动场所，可适用于多类人群。一些研究表明，与常规有氧运动训练相比，HIIT 可更有效的减少肥胖或超重人群的腹部和内脏脂肪，改善血脂异常[15]，降低血压[16]，提高心肺和血管功能[17]。我们前期的临床研究表明，短时的 HIIT 即可改善 NWO 女大学生的动脉波速指标(arterial velocity pulse index, AVI)和动脉压容积指数(arterial pressure volume index, API)，减轻动脉硬化程度[18]。但是 HIIT 是否能对 NWO 人群 AGEs 产生较好的生理学效应，目前还不清楚。本研究通过观察 4 周 HIIT 对 NWO 女大学生体脂、AGEs、血糖、血脂四项等指标的影响，为明确 HIIT 降低 NWO 女大学生心血管风险提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象与纳入标准

在 2020 年 11-12 月上海健康医学院招募 137 名 BMI(18.5-24.9kg/m^2)正常的女大学生(年龄 18-21 岁)。根据亚洲女性 NWO 标准 (BF%>30%)[19]对受试者进行 Inbody 进行体成分检测 (Biospace Co., Seoul, Korea)，并进行运动风险评估后，筛选出 40 名符合标准的 NWO 受试者，并随机分为 2 组：安静对照组(n=20) 和 HIIT 干预组(n=20)。所有入选者均经健康筛查及个人资料调查。排除标准如下：①运动能力受限不便于参与大负荷训练，如骨骼肌损伤、骨关节疾病或疼痛史；②患有心脑血管疾病、高血压、糖尿病等病史；③呼吸系统疾病；④有家族猝死史、用药史或正在使用任何药物。同时也排除无训练时间保障或不积极参与训练治疗者。最终有 10 名受试者在干预期间因个人原因退出研究(其中对照组 7 例，HIIT 组 3 例)。2 组受试者一般资料情况详细见表 1，表中数据经统计学比较，发现组间差异无统计学意义(p>0.05)。所有受试者均在了解实验流程和相关风险后签署知情同意书。本研究经上海健康医学院伦理审查委员会的批准 (2020-20YJCZH001-03)和国际临床试验注册 (ChiCTR2100050711)后进行。

ChinaXiv合作期刊

表 1 两组患者一般资料情况比较（ $\bar{x}\pm s$ ）

Table 1 Comparison of general data between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄（岁）	身高（cm）	体重（kg）	BMI (kg/m²)	BF%
对照组	13	20.20±0.40	160.92±1.12	58.34±1.18	22.15±0.31	33.93±0.72
HIIT 干预组	17	19.20±1.10	163.84±0.98	58.61±1.03	21.93±0.28	33.52±0.63
p 值				0.862	0.607	0.671

1.2 运动干预方案

HIIT 干预组先进行 1 周的运动预适应训练，包括学习 HIIT 涉及到的各项动作，熟悉训练程序，逐渐增加训练强度。第 2 周开始进行为期 4 周、5 天/周的 HIIT 训练。每次训练先进行 10 min 的热身活动（行进间下肢肌群拉伸、最伟大拉伸、肩袖肌群激活训练），然后进行 30 min 的 HIIT（开合跳、双臂平举高抬腿跑、深蹲跳、波比跳、高位平板撑、并脚左右跳、俯撑交替提膝、俯卧原地登山、箭步蹲等 9 个动作为一组，每个动作进行 40 s，间歇休息 20 s，每组结束后休息 60 s，循环 3 组），运动过程中通过佩戴手腕式脉搏血氧饱和度仪实时监测心率和指尖血氧饱和度，运动强度须达到最大心率（HRmax=220-年龄)的 90%。HIIT 结束后进行 10 min 的上、下肢肌群静态拉伸。实验组于每天 16:30-17:30 在运动教室由专业运动指导员带领进行训练，每次训练均配有专业监护人员，防止发生运动损伤或其它不良事件。为保证运动干预的有效性，对照组在 HIIT 训练期间不进行运动锻炼。两组受试者的饮食习惯、其他生活习惯等均不进行干预。

1.3 体成分分析

HIIT 干预前、后使用 InBody-770 人体成分仪检测 BMI、BF%、内脏脂肪等级（Visceral Fat Level, VFL)、内脏脂肪面积（Visceral Fat Area, VFA)、腰围。测量时被测者脱去鞋子、袜子、帽子和厚重外套，身上不携带手机等任何电子产品，不戴戒指、手链等，两手握住手柄后上肢伸直、外展 30°。

1.4 AGEs

HIIT 干预前、后采用 AGE Reader mu 仪器设备（Diagnoptics Technologies B.V., Groningen)无创检测 AGEs 的皮肤组织内的水平。在仪器上输入受试者年龄后，让受试者的前臂放置在 AGE 阅读器上确保手臂处于放松位，按下测量按钮后即可测出。

1.5 血糖

在 HIIT 干预后使用血糖检验分析仪（百捷 BeneCheck，台湾)采集两组受试者指尖血以检测空腹血糖值。

1.6 血脂四项

在 HIIT 前后使用一次性末梢采血器采集指尖血，用毛细管采集第二滴血（35μL)，快速滴加到一次性三合一血脂测试卡上（型号 CCS-114，中国)，将测试卡放入血脂分析系统（型号 CCM-111，中国)上采用干化学法分别检测总胆固醇（total cholesterol, TC)、甘油三酯（triglyceride, TG)、高密度脂蛋白（high-density lipoprotein, HDL)和低密度脂蛋白（low-density lipoprotein LDL)水平，并计算 TC/HDL、LDL/HDL、TG/HDL 值以评估心血管疾病发生风险。

1.7 心血管风险评估

在 HIIT 前后参照《中国心血管病风险评估和管理指南》[20]对两组受试者进行心脑血管病终生风险评估。该 China-PAR 模型基于中国大样本队列研究数据，纳入因素包括性别、年龄、居住地、地域、腰围、TC、HDL、血压、是否服用降压药、是否患有糖尿病、是否吸烟、是否有心血管病家族史[21, 22]。

1.8 统计学方法

所有数据均用平均值±标准误（ $\bar{x}\pm s$)表示，采用 SPSS 26.0 统计学软件处理数据，采用重复测量方差分析和简单效应检验对所测得的各项指标数据进行分析，检验水准（α）为 0.05。AGEs 与心血管发生风险的相关性采用 Spearman 进展分析，当 $p<0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 HIIT 对 NWO 受试者体成分的影响

如表 2 结果显示，体重的时间与组别交互作用显著（$F_{(1,28)}=21.348, p<0.001, \eta^2=0.433$)。简单效应检验发现，HIIT 干预前，HIIT 干预组和对照组的体重分别为 58.61±1.03kg 和 58.34±1.18kg，无显著差异（$F_{(1,28)}=0.031, p=0.862, \eta^2=0.001$）；4 周 HIIT 干预后，HIIT 干预组体重显著低于对照组，分别为 57.56±1.08 kg 和 59.85±1.24kg，有统计学差异（$F_{(1,28)}=1.939, p=0.175, \eta^2=0.065$)。

BMI 的时间与组别交互作用显著（$F_{(1,28)}=11.249, p=0.002, \eta^2=0.287$)。简单效应检验发现，HIIT 干预前，HIIT 干预组和对照组的 BMI 分别为 21.93±0.28kg/m²和 22.15±0.31kg/m²，无显著差异（$F_{(1,28)}=0.270, p=0,607, \eta^2=0.010$)，4

chinaXiv:202211.00281v1

ChinaXiv合作期刊

周 HIIT 干预后，HIIT 干预组 BMI 显著低于对照组，分别为 21.03±0.41kg/m²和 23.21±0.46kg/m²，有统计学差异 ($F_{(1,28)}$=12.560, p=0.001,η^2=0.0310)。

BF%的时间与组别交互作用显著 ($F_{(1,28)}$=46.558, p<0.001, η^2=0.624)。简单效应检验发现，HIIT 干预前，HIIT 干预组和对照组的 BF%值分别为 33.52±0.63%和 33.93±0.72%，无显著差异 ($F_{(1,28)}$=0.184, p=0.671, η^2=0.007)，4 周 HIIT 后，HIIT 干预组 BMI 显著低于对照组，分别为 28.34±0.49%和 35.55±0.56%，有统计学差异 ($F_{(1,28)}$=92.648, p<0.001,η^2=0.768)。以上结果提示 4 周 HIIT 能有效减轻 NWO 受试者的体重，降低体脂率。

VFA 的时间与组别交互作用显著 ($F_{(1,28)}$=15.575, p<0.001, η^2=0.357)。简单效应检验发现，HIIT 干预前，HIIT 干预组和对照组的 VFL 分别为 95.07±3.69 和 104.36±4.22，无显著差异 ($F_{(1,28)}$=2.746, p=0.109, η^2=0.089)，4 周 HIIT 后，HIIT 干预组 VFA 显著低于对照组，分别为 66.40±3.12 和 93.28±3.56，有统计学差异 ($F_{(1,28)}$=32.239, p<0.001,η^2=0.535)；组内比较发现，对照组和 HIIT 干预组 VFA 均显著降低，分别为($F_{(1,28)}$=10.919, p=0.003, η^2=0.281)和($F_{(1,28)}$=95.529, p<0.001,η^2=0.773)。

VFL 的时间与组别交互作用显著 ($F_{(1,28)}$=16.330, p<0.001, η^2=0.368)。简单效应检验发现，HIIT 干预前，HIIT 干预组和对照组的 VFL 分别为 9.92±0.42 和 8.94±0.37，无显著差异 ($F_{(1,28)}$=3.114, p=0.089,η^2=0.100)，4 周 HIIT 后，HIIT 干预组 VFL 显著低于对照组，分别为 8.85±0.37 和 6.18±0.33，有统计学差异 ($F_{(1,28)}$=29.307, p<0.001, η^2=0.511)；组内比较发现，对照组 VFL 显著下降 ($F_{(1,28)}$=11.732, p=0.002, η^2=0.295)，HIIT 干预组 VFL 显著降低 ($F_{(1,28)}$=101.116, p<0.001,η^2=0.783)。结果提示尽管两组 NWO 受试者在干预前内脏脂肪面积 VFA 接近 100cm²，但 VFL 在正常范围 1-9 间，而 HIIT 的干预可降低 NWO 受试者腹部内脏器官周围脂肪的含量。

腰围的时间与组别交互作用不显著 ($F_{(1,28)}$=3.107, p=0.089, η^2=0.100)。简单效应检验发现，HIIT 干预前，HIIT 干预组和对照组的腰围分别为 81.63±1.10 和 79.31±0.96，无显著差异 ($F_{(1,28)}$=2.531，p=0.123, η^2=0.083)，4 周 HIIT 后，HIIT 干预组腰围显著低于对照组，分别为 80.16±0.94 和 75.54±0.82，有统计学差异 ($F_{(1,28)}$=13.493, p=0.001,η^2=0.325)；组内比较发现，对照组在干预前后的腰围无显著差异 ($F_{(1,28)}$=2.353, p=0.136, η^2=0.078)，HIIT 干预组腰围显著降低 ($F_{(1,28)}$=19.640, p<0.001,η^2=0.412)。结果表明两组 NWO 受试者在干预前的腰围在 80 cm 左右，接近于女性典型的内脏脂肪型肥胖(腰围>85cm)。而 4 周的 HIIT 可较显著的减少 NWO 受试者的腰围至 75.54±0.82cm。

表 2 HIIT 对 NWO 受试者体成分的影响（$\bar{x}$± s）

Table 2 Effects of HIIT on body composition of NWO subjects ($\bar{x}$± s)

	对照组(n=13)		HIIT 干预组（n=17)		df		p 值		η^2	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
体重（kg)	58.34±1.18	59.85±1.24$^{\triangle\triangle}$	58.61±1.03	57.56±1.08$^{\#\#}$	0.031	1.939	0.862	0.175	0.001	0.065
BMI (kg/m²)	22.15±0.31	23.21±0.46$^{\triangle}$	21.93±0.28	21.03±0.41$^{**\#}$	0.270	12.560	0.607	0.001	0.010	0.310
BF (%)	33.93±0.72	35.55±0.56$^{\triangle}$	33.52±0.63	28.34±0.49$^{**\#\#}$	0.184	92.648	0.671	0.000	0.007	0.768
VFA (cm²)	104.36±4.22	93.28±3.56$^{\triangle\triangle}$	95.07±3.69	66.40±3.12$^{**\#\#}$	2.746	32.239	0.109	0.000	0.089	0.535
VFL	9.92±0.42	8.85±0.37$^{\triangle\triangle}$	8.94±0.37	6.18±0.33$^{**\#\#}$	3.114	29.307	0.089	0.000	0.100	0.511
腰围(cm)	81.63±1.10	80.16±0.94	79.31±0.96	75.54±0.82$^{**\#\#}$	2.531	13.493	0.123	0.001	0.083	0.325

注：**表示 p<0.01，实验组（后)与对照组（后)比较；$^{\#}$表示 p<0.05，$^{\#\#}$表示 p<0.01，实验组（后)与实验组（前)比较；$^{\triangle}$表示 p<0.05，$^{\triangle\triangle}$表示 p<0.01，对照组（后)与对照组（前)比较

2.2 HIIT 对 NWO 受试者血脂四项的影响

如表 3 结果显示，TC/HDL 的时间与组别交互作用显著($F_{(1,28)}$=81.708, p<0.001, η^2=0.745)。简单效应分析发现，干预前 HIIT 干预组和对照组的 TC/HDL 无显著差异 ($F_{(1,28)}$= 5.824, p=0.023, η^2=0172)；4 周干预后，HIIT 干预组的 TC/HDL 显著低于对照组 ($F_{(1,28)}$= 16.505, p<0.001, η^2=0.371)；组内比较发现，对照组 TC/HDL 有升高的趋势 ($F_{(1,28)}$=2.376, p=0.134, η^2=0.078)，但无显著差异；HIIT 干预组 TC/HDL 显著降低 ($F_{(1,28)}$=160.189, p<0.001, η^2=0.851)。

LDL/HDL 的时间与组别交互作用显著 ($F_{(1,28)}$=90.098, p<0.001, η^2=0.763)。简单效应分析发现，干预前 HIIT 干预组和对照组的 TG/HDL 无显著差异 ($F_{(1,28)}$=0.394, p=0.535, η^2=0.014)；4 周干预后，HIIT 干预组的 TG/HDL 显著低于对照组 ($F_{(1,28)}$=116.868, p<0.001,η^2=0.807)；组内比较发现，对照组 LDL /HDL 有升高的趋势 ($F_{(1,28)}$=2.376, p=0.134，η^2=0.078)，但无显著差异；HIIT 干预组 LDL/HDL 显著降低 ($F_{(1,28)}$=160.189, p<0.001, η^2=0.851)。结果提示，HIIT 干预能有效降低 NWO 女大学生的 TG/HDL。

TG/HDL 的时间与组别交互作用显著 ($F_{(1,28)}$=70.763, p<0.001,η^2=0.716)。简单效应分析发现，干预前 HIIT 干预

chinaXiv:202211.00281v1

ChinaXiv合作期刊

组和对照组的 TG/HDL 无显著差异（$F_{(1,28)}$=0.501, p=0.485, η^2=0.018)；4 周干预后，HIIT 干预组的 TG/HDL 显著低于对照组（$F_{(1,28)}$=113.689, p<0.001,η^2=0.802)；组内比较发现，对照组 TG/HDL 有升高的趋势（$F_{(1,28)}$=3.250, p=0.082, η^2=0.104)，但无显著差异；HIIT 干预组 TG/HDL 显著降低（$F_{(1,28)}$=114.86, p<0.001, η^2=0.804)。结果表明 HIIT 干预能有效改善 NWO 女大学生血脂四项的比值，降低发生心血管疾病的风险。

表 3 HIIT 对 NWO 受试者血脂四项的影响（$\bar{x} \pm s$）

Table 3 Effects of HIIT on blood lipidsof NWO subjects ($\bar{x} \pm s$)

	对照组(n=13)		HIIT 干预组（n=17）		df		p 值		η^2	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
TC/HDL	6.52±0.42	6.89±0.28	6.29±0.37	3.36±0.25**##	5.824	16.505	0.023	0.000	0.172	0.371
LDL/HDL	4.36±0.29	4.66±0.19	4.12±0.25	1.93±0.17**##	0.394	116.868	0.535	0.000	0.014	0.807
TG/HDL	2.51±0.19	2.75±0.12	2.33±0.17	1.08±0.10**##	0.501	113.689	0.485	0.000	0.018	0.802

注：**表示 p<0.01，实验组（后)与对照组（后)比较；#表示 p<0.05，##表示 p<0.01，实验组（后)与实验组（前)比较；△表示 p<0.05，△△表示 p<0.01，对照组（后)与对照组（前)比较。

2.3 HIIT 对 NWO 受试者心血管风险的影响

为了进一步明确 HIIT 对 NWO 受试者心血管风险的影响，我们在两组受试者干预前后进行了心血管发生风险的评估。由于心脑血管病风险评估工具适用于 20 岁及以上受试者，因此，本实验 HIIT 干预组的受试者有 9 名符合本标准。如表 4 结果显示，心血管发生风险的时间与组别交互作用显著（$F_{(1,20)}$=7.838, p=0.011, η^2=0.282)。简单效应检验发现，HIIT 干预前两组 NWO 受试者心血管发生风险有显著差异（$F_{(1,20)}$=7.618，p=0.012, η^2=0.276)，4 周 HIIT 后，HIIT 干预组心血管发生风险显著低于对照组分别为 6.93±1.17 和 14.13±0.97，有统计学差异（$F_{(1,20)}$=22.533, p<0.001,η^2=0.530)；组内比较发现，对照组在干预前后的心血管发生风险无显著差异($F_{(1,20)}$=3.827, p=0.065,η^2=0.161)，HIIT 干预组心血管发生风险降低但无统计学差异（$F_{(1,20)}$=4.057, p=0.058,η^2=0.169)。结果表明两组。

表 4 HIIT 对 NWO 受试者心血管风险的影响（$\bar{x} \pm s$）

Table 4 Effects of HIIT on cardiovascular riskof NWO subjects ($\bar{x} \pm s$)

	对照组(n=13)		HIIT 干预组（n=9）		df		p 值		η^2	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
心血管风险评估(%)	11.82±0.47	14.13±0.97	9.79±0.57	6.93±1.17**	7.618	22.533	0.012	0.000	0.276	0.530

注：**表示 p<0.01，实验组（后)与对照组（后)比较

2.4 HIIT 对 NWO 受试者 AGEs 和血糖的影响

如表 5 结果显示，AGEs 的时间与组别交互作用显著（$F_{(1,28)}$=47.929, p<0.001, η^2=0.631)。简单效应分析发现，HIIT 干预前，HIIT 干预组和对照组的 AGEs 值分别为 1.82±0.05 和 1.71±0.07，无显著差异（$F_{(1,28)}$=1.560, p=0.222, η^2=0.053)；4 周后 HIIT 干预组比对照组 AGEs 值显著降低，分别为 1.11±0.05 和 1.59±0.06，有统计学差异($F_{(1,28)}$=108.630, p<0.001，η^2=0.795)。组内比较发现，对照组在干预前后 AGEs 与无显著差异（$F_{(1,28)}$=3.215，p=0.084，η^2=0.103)；HIIT 干预组的 AGEs 在干预后显著降低（$F_{(1,28)}$=71.683，p<0.001，η^2=0.719)，结果提示，4 周的 HIIT 干预能有效降低 NWO 女大学生的 AGEs 值。

血糖的时间与组别交互作用显著（$F_{(1,28)}$=33.6144, p<0.001, η^2=0.546)。简单效应分析发现，在干预前 HIIT 干预组和对照组的血糖值分别为 6.11±0.20 mmol/L 和 6.22±0.23 mmol/L，无显著差异（$F_{(1,28)}$=0.138, p=0.713, η^2=0.005)，4 周干预后，HIIT 干预组的血糖值显著低于对照组，分别为 5.08±0.19 mmol/L 和 6.71±0.22 mmol/L，有统计学差异($F_{(1,28)}$=31.947, p<0.001, η^2=0.533)；组内比较发现，对照组血糖在 4 周后显著升高（$F_{(1,28)}$=6.030，p=0.021，η^2=0.177)，HIIT 干预组血糖显著降低（$F_{(1,28)}$=35.991，p=0.000，η^2=0.562)。结果提示，HIIT 干预能有效降低 NWO 女大学生的血糖值。

chinaXiv:202211.00281v1

ChinaXiv合作期刊

表 5 HIIT 对 NWO 受试者 AGEs 和血糖的影响（ $\bar{x}\pm s$ ）
Table 5 Effects of HIIT on AGEsof NWO subjects ($\bar{x}\pm s$)

	对照组(*n*=13)		HIIT 干预组（*n*=17）		df		*p* 值		η^2	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
AGEs	1.71±0.07	1.59±0.06	1.82±0.05	1.11±0.05**##	1.560	108.630	0.222	0.000	0.053	0.795
血糖 (mmol/L)	6.22±0.23	6.71±0.22△△	6.11±0.20	5.08±0.19**##	0.138	31.947	0.713	0.000	0.005	0.533

注：**表示 p＜0.01，实验组（后)与对照组（后)比较；#表示 p<0.05，##表示 p<0.01，实验组（后)与实验组（前)比较；△表示 p<0.05，△△表示 p<0.01，对照组（后)与对照组（前)比较

2.5 AGE 和心血管风险的相关性分析

如图 1 所示，AGEs 与心血管风险的相关性系数 r=-0.006，p=0.979，表明 NWO 受试者的 AGEs 水平与心血管风险无显著相关。

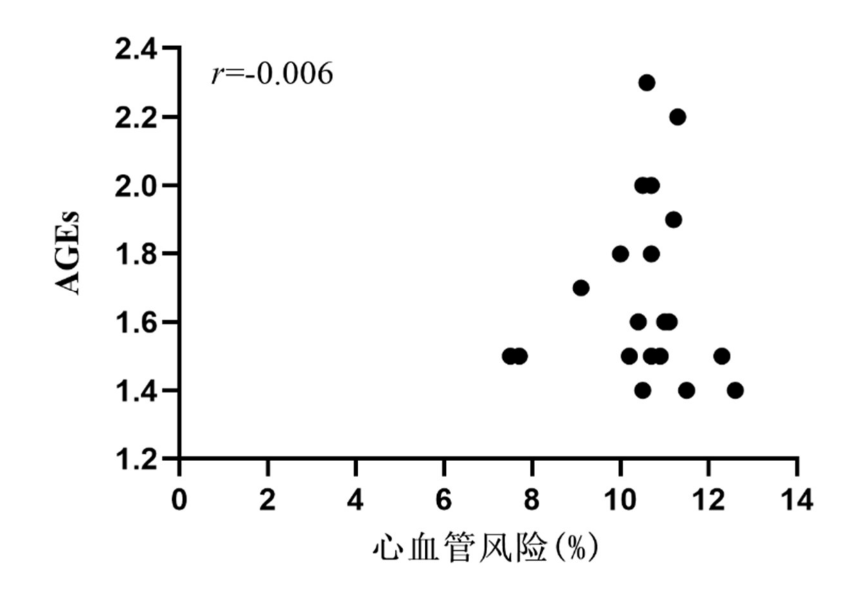


图 1 AGEs 与心血管风险的相关性分析
Figure 1 Scatter plot analysis of correlation analysis between AGEs and cardiovascular risk

3 讨论

BMI 正常但 BF%大于 30%的个体即可被诊断为 NWO，这类患者的临床特征是内脏脂肪过多[3]。由于脂肪会沉积在全身大中型动脉血管(如主动脉、冠状动脉、脑动脉和颈动脉)内壁上并形成斑块。一方面脂肪斑块会使血管管腔变窄、血流降低、血压增加，造成局部组织灌注减少；另一方面会分泌 IL-1β、TNF-α、NF-κB 等多种促炎因子，还会产生大量的自由基而诱发氧化应激。在慢性炎症和氧化应激的双重作用下不仅会促进血管平滑肌细胞增殖、降低血管的顺应性，还会促进缩血管因子分泌增加，造成血管收缩，进一步降低血流[23]，这是 NWO 患者在中老年后发展成高血压、心肌梗死、缺血性脑卒中等心脑血管疾病的重要原因[24]。更有支持性证据表明，与正常体重的瘦人相比，NWO 可使亚临床动脉粥样硬化的发生率翻倍，其中软斑块、脉搏波速度和血管炎症的发生率更高[25, 26]。因此，尽管 NWO 患者的 TC、HDL、LDL、TG 可能在正常生理范围，但他们在未来更容易发生动脉粥样硬化，导致心血管疾病的发生[27]。值得关注的是，由于这些患者的年龄和体重正常，从临床的角度来看，代谢性疾病和心血管疾病可能在数年内并不会发生，这就掩盖了早期发现和治疗 NWO 的必要性[1]。而早期筛查出 NWO 患心血管疾病的风险并及时进行干预，有利于进一步了解肥胖亚型从而在临床上完善初级指导和二级预防治疗工作，也对防治心脑血管疾病具有重要意义。我们的研究结果表明，两组 NWO 受试者的 VFL 集中在 8-10，VFA 接近 100cm^2，腰围在 80cm 左右，提示 NWO 内脏脂肪过多，发生糖尿病和 CVD 的风险加大[4]。

此外，我们还检测了 NWO 受试者的 TC/HDL、LDL/HDL、TG/HDL，评估患心血管疾病的风险。Lorenzo 等研究表明青年健康成人的 TC/HDL、LDL/HDL、TG/HDL 分别为 2.56±0.54、1.29±0.37、0.78±0.33[4]。我们的研究结果

chinaXiv:202211.00281v1

ChinaXiv合作期刊

发现，两组 NWO 受试者在 4 周干预前的 TC/HDL、LDL/HDL、TG/HDL 均显著高于健康成人，提示 NWO 患心血管疾病的几率大大增加。我们在干预前对受试者进行心血管风险评估后发现，其终生发生的风险概率在 10.99%左右。其中对照组受试者的心血管发生风险由实验前的 11.82%增加到实验后的 14.13%。因此，尽管受试者发生心血管疾病的风险低，但考虑到我们的 NWO 受试者目前都是青年大学生，不能排除 NWO 发生心血管疾病可能具有隐匿性和较长的潜伏期。及早找到有效的筛查标记物，使用经济、高效的干预方式改善 NWO 的体质是降低这类人群未来发生心血管疾病发生风险的重要策略。

近年来 AGEs 在加重代谢失调中的作用日益被认识。最近有研究表明，长期高血糖对导致糖尿病合并骨关节炎患者的成纤维样滑膜细胞内 AGEs 增加，加速患者并发症的病理进程[28]。这是因为高糖环境会通过改变机体内蛋白质的结构和功能或通过增加炎症和氧化应激，加速 AGEs 前体的生成[41, 42]。AGEs 与受体 RAGE 结合后诱导胰岛素抵抗[29]、炎症[7]与氧化应激反应[8]，加重代谢性疾病的程度[2]。因此，AGEs 增加是肥胖、糖尿病等代谢疾病的发病机制之一也是重要的病理特征。除此之外，近年来大量研究证据表明，AGEs 与 RAGE 结合后引起的上述机体内环境紊乱也会加速 CVD 的发生[10, 30, 31]，而减少 AGEs 堆积和抑制 RAGE 的表达能在一定程度降低 CVD 的发生风险[31]。考虑到 AGEs 与肥胖代谢疾病、CVD 间的紧密联系，我们推测其可能是评估 NWO 发生心血管风险的生物标记物。我们在国内首次采用无创检测的方式测量受试者皮肤内 AGEs 的水平，与传统测量方法相比，该设备可在 12 秒内更为便捷、准确地检测出结果，有利于评估 NWO 人群心血管健康。在先前的研究中表明，10-30 岁健康受试者人群皮肤 AGEs 水平在 1.11±0.20-1.53±0.30 范围内[32]，我们研究结果显示，两组受试者在干预前皮肤 AGEs 的水平均略高于正常范围。由于长期高血糖会加速 AGEs 的形成，且空腹血糖也是评估 NWO 受试者是否有发展糖尿病的重要标志。因此，我们也在干预前后检测了 NWO 受试者的空腹血糖值。研究结果显示，两组受试者在干预前、对照组受试者在干预后的空腹血糖均略超过 6.1mmol/L (正常空腹血糖值)。我们随后对 AGEs 和心血管风险进行相关性分析，发现二者的相关性较低。这提示 NWO 在青年阶段对心血管风险的影响很可能并不依赖于 AGEs 的生成。且我们研究结果中受试者血液 AGEs 和血糖的水平变化也支持了这一推测。

近年来运动科学界将在竞技体育中已广泛使用的 HIIT 引入到大众健身和康复医学领域，多项对比性研究显示，HIIT 比连续性的有氧运动在控制体重、减脂 (尤其是内脏脂肪)、增加瘦体重和肌肉重量等方面用时更短、效果更好，且其安全性也得到广泛证实[26]。尽管有荟萃分析显示，HIIT 和中等强度持续有氧运动在减少超重或肥胖成年人的全身脂肪含量和腰围方面表现出相似的有效性，但 HIIT 所需的运动时间节省了 40%，提示 HIIT 具有更高的时效性[29]。此外，国外有研究对糖尿病肥胖女性进行了运动强度完全相同的连续性运动和间歇性运动，发现间歇性运动组的自感劳累分级 (RPE)指数更低，且单次运动的时间越短，总体感觉就会越轻松，即间歇性运动的趣味性更高、更易坚持[33]。我们先前临床研究发现，4 周 HIIT 除了能有效降低 NWO 女大学生的体重，改善身体成分，提高体质外，还能改善安静心率、血压、AVI、API，减少动脉硬化程度[24]。但 HIIT 是否会对 NWO 受试者 AGEs 水平产生影响和降低心血管疾病发生风险，目前还不清楚。我们研究结果表明，在 4 周 HIIT 干预后，受试者的 AGEs、空腹血糖值显著降低，BF%、VFL、VFA、腰围、血脂四项的比值也均显著下降。且 NWO 受试者在 HIIT 的干预后，其发生心血管风险由 9.79%下降到 6.93%，提示短时的 HIIT 可有效减少 AGEs 的积累和内脏脂肪含量，降低 NWO 心血管患病风险。

值得注意的是，HIIT 的生理效应受运动方式、负荷强度、负荷次数、持续时间、间歇休息强度、间歇休息持续时间、重复组数、组间强度、组间持续时间等因素的影响[34]，因此，不同 HIIT 方案可能会对机体的效果有异。在未来临床的应用中需制定 NWO 患者机能促进的最优运动方案。此外，由于 HIIT 运动强度较大，在制定 NWO 患者的 HIIT 运动处方前需进行运动风险评估，强度逐渐增加的适应性训练和充分的热身、放松整理活动必不可少，训练过程中还要避免发生运动损伤，提高 HIIT 使用的安全性、科学性和有效性。

5 结论

4 周 HIIT 可显著降低 NWO 女大学生机体内空腹血糖、AGEs 的水平，减轻体重和体脂，降低心血管疾病的发生风险。

6 展望与局限性

由于本实验的 NWO 受试者均是女大学生，且样本量较少，这在一定程度上影响了 HIIT 对 AGEs 和心血管风险改善效果的评价。在今后的实验中，我们将在增加健康受试者的基础上，纳入各年龄段 NWO 受试者丰富样本量，以进一步明确各阶段 NWO 与心血管风险的关系以及 HIIT 的作用。此外，本研究中 HIIT 有效减少机体内 AGEs 堆积的生化机制还不明确。在未来将建立 NWO 动物模型在分子水平上展开研究；由于机体内 AGEs 可通过食物摄入的方式 (如西方饮食方式)产生，在后续实验中我们将考虑通过限制饮食联合 HIIT 干预 NWO 受试者，为临床上制

chinaXiv:202211.00281v1

ChinaXiv合作期刊

定改善 NWO 人群体质、降低心血管疾病发生风险的最优策略提供理论依据。

作者贡献：胡静芸提出想法、总体研究目标的制定、对论文负责；蔡明负责论文撰写、运动干预方案设计、数据分析和作图；王丽岩，杨若愚，梁雷超：组织受试者招募、运动风险评估、实验监护和数据分析；任瑜，杨媛媛，贾世豪，陈睿怡，刘千乐：组织运动干预、执行实验、数据录入。

利益冲突声明：本文无利益冲突。

参考文献

[1]Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2004, 89(6): 2569-2575.doi:10.1210/jc.2004-0165

[2]Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. Prog Cardiovasc Dis, 2014, 56(4): 426-433.doi:10.1016/j.pcad.2013.10.003

[3]Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocrine reviews, 2000, 21(6): 697-738.doi:10.1210/edrv.21.6.0415

[4]De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD, 2006, 16(8): 513-523.doi:10.1016/j.numecd.2005.10.010

[5]Maitiniyazi G, Chen Y, Qiu YY, Xie ZX, He JY, Xia SF. Characteristics of Body Composition and Lifestyle in Chinese University Students with Normal-Weight Obesity: A Cross-Sectional Study. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14: 3427-3436.doi:10.2147/DMSO.S325115

[6]Bettiga A, Fiorio F, Di Marco F, Trevisani F, Romani A, Porrini E, *et al.* The Modern Western Diet Rich in Advanced Glycation End-Products (AGEs): An Overview of Its Impact on Obesity and Early Progression of Renal Pathology. Nutrients, 2019, 11(8).doi:10.3390/nu11081748

[7]Li J, Schmidt AM. Characterization and functional analysis of the promoter of RAGE, the receptor for advanced glycation end products. The Journal of biological chemistry, 1997, 272(26): 16498-16506.doi:10.1074/jbc.272.26.16498

[8]Wautier MP, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. American journal of physiology Endocrinology and metabolism, 2001, 280(5): E685-694.doi:10.1152/ajpendo.2001.280.5.E685

[9]Vlassara H, Striker GE. AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(9): 526-539.doi:10.1038/nrendo.2011.74

[10]Yubero-Serrano EM, Perez-Martinez P. Advanced Glycation End Products and Their Involvement in Cardiovascular Disease. Angiology, 2020, 71(8): 698-700.doi:10.1177/0003319720916301

[11]Baye E, Kiriakova V, Uribarri J, Moran LJ, de Courten B. Consumption of diets with low advanced glycation end products improves cardiometabolic parameters: meta-analysis of randomised controlled trials. Sci Rep, 2017, 7(1): 2266.doi:10.1038/s41598-017-02268-0

[12]Stefan N, Haring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(2): 152-162.doi:10.1016/S2213-8587(13)70062-7

[13]Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, *et al.* Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet, 2005, 366(9497): 1640-1649.doi:10.1016/S0140-6736(05)67663-5

[14]Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature, 2006, 444(7121): 881-887.doi:10.1038/nature05488

[15]Robinson MM, Lowe VJ, Nair KS. Increased Brain Glucose Uptake After 12 Weeks of Aerobic High-Intensity Interval Training in Young and Older Adults. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2018, 103(1): 221-227.doi:10.1210/jc.2017-01571

chinaXiv:202211.00281v1

chinaXiv:202211.00281v1

[16]Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. The Journal of physiology, 2012, 590(5): 1077-1084.doi:10.1113/jphysiol.2011.224725

[17]Haram PM, Kemi OJ, Lee SJ, Bendheim MO, Al-Share QY, Waldum HL, *et al.* Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. Cardiovascular research, 2009, 81(4): 723-732.doi:10.1093/cvr/cvn332

[18]Nokia MS, Lensu S, Ahtiainen JP, Johansson PP, Koch LG, Britton SL, *et al.* Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained. The Journal of physiology, 2016, 594(7): 1855-1873.doi:10.1113/JP271552

[19]Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The Concept of Normal Weight Obesity. progress in cardiovascular diseases, 2014, 56(4): 426-433.doi:10.1016/j.pcad.2013.10.003

[20]中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南. 中华预防医学杂志, 2019, 53(1): 13-35.doi:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.01.004

[21]心脑血管病风险评估. [cited]Available from: https://www.cvdrisk.com.cn/ASCVD/Eval

[22]Yang X, Li J, Hu D, Chen J, Li Y, Huang J, *et al.* Predicting the 10-Year Risks of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Chinese Population: The China-PAR Project (Prediction for ASCVD Risk in China). Circulation, 2016, 134(19): 1430-1440.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022367

[23]Keating SE, Johnson NA, Mielke GI, Coombes JS. A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity, 2017, 18(8): 943-964.doi:10.1111/obr.12536

[24]Hu J, Liu M, Yang R, Wang L, Liang L, Yang Y, *et al.* Effects of high-intensity interval training on improving arterial stiffness in Chinese female university students with normal weight obese: a pilot randomized controlled trial. Journal of translational medicine, 2022, 20(1): 60.doi:10.1186/s12967-022-03250-9

[25]Kim S, Kyung C, Park JS, Lee S-P, Kim HK, Ahn CW, *et al.* Normal-weight obesity is associated with increased risk of subclinical atherosclerosis. Cardiovascular Diabetology 2015, 14(58): 1-9.doi:10.1186/s12933-015-0220-5

[26]Kang S, Kyung C, Park JS, Kim S, Lee S-P, Kim MK, *et al.* Subclinical vascular inflammation in subjects with normal weight obesity and its association with body fat: an 18 F-FDG-PET/CT study. Cardiovascular Diabetology 2014, 13: 70.doi:10.1186/1475-2840-13-70

[27]Su L, Fu J, Sun S, Zhao G, Cheng W, Dou C, *et al.* Effects of HIIT and MICT on cardiovascular risk factors in adults with overweight and/or obesity: A meta-analysis. PloS one, 2019, 14(1): e0210644.doi:10.1371/journal.pone.0210644

[28]Aroor AR, Jia G, Sowers JR. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2018, 314(3): R387-R398.doi:10.1152/ajpregu.00235.2016

[29]Ruiz HH, Ramasamy R, Schmidt AM. Advanced Glycation End Products: Building on the Concept of the "Common Soil" in Metabolic Disease. Endocrinology, 2020, 161(1).doi:10.1210/endocr/bqz006

[30]Rojas A, Mercadal E, Figueroa H, Morales MA. Advanced Glycation and ROS: a link between diabetes and heart failure. Curr Vasc Pharmacol, 2008, 6(1): 44-51.doi:10.2174/157016108783331312

[31]Prasad K, Tiwari S. Therapeutic Interventions for Advanced Glycation-End Products and its Receptor- Mediated Cardiovascular Disease. Current pharmaceutical design, 2017, 23(6): 937-943.doi:10.2174/1381612822666161006143032

[32]Jean N, Somers VK, Sochor O, Medina-Inojosa J, Llano EM, Lopez-Jimenez F. Normal-weight obesity: implications for cardiovascular health. Curr Atheroscler Rep, 2014, 16(12): 464.doi:10.1007/s11883-014-0464-7

[33]Coquart JB, Lemaire C, Dubart AE, Luttembacher DP, Douillard C, Garcin M. Intermittent versus continuous exercise: effects of perceptually lower exercise in obese women. Medicine and science in sports and exercise, 2008, 40(8): 1546-1553.doi:10.1249/MSS.0b013e31816fc30c

[34]Buchheit M, Laursen PB. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis. Sports Med, 2013, 43(5): 313-338.doi:10.1007/s40279-013-0029-x